



MASTER RECHERCHE BIOLOGIE - SANTE de LILLE

Projets de Recherche 2026-2027

Sujets	Tuteurs - Unités de recherche	
Parcours Neurosciences cellulaires, intégratives et translationnelles		
Maternal Obesity as a Disease Modifier in Prader-Willi Syndrome : Dissecting Gene-Environment Interactions	Sebastien G. BOURET, Inserm UMR-S 1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center, Lille Neuroendocrinology lab. sebastien.bouret@inserm.fr	8
Targeting Hypothalamic Neuroendocrine Circuits in Polycystic Ovary Syndrome: From Developmental Programming to Novel Pharmacological Approaches	Paolo GIACOBINI, Inserm U1172, Equipe: Development and Plasticity of Neuroendocrine Brain. paolo.giacobini@inserm.fr	8
Identification cellulaire des différents transcrits du gène ADORA2A, codant les récepteurs adénosinergiques A2A dans l'hippocampe sain et atteint de maladie d'Alzheimer.	Vincent HUIN, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172, Lille Neuroscience & Cognition, Team Lille neurodegeneration - vincent.huin@inserm.fr	9
Caractérisation de circuits cérébraux ex vivo en contexte de pathologie tau	Sophie HALLIEZ, Equipe Lille Neurodegeneration, Unité UMR-S 1172, LiNCog - sophie.halliez@inserm.fr	9
4BL cells: novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis	Lennart MARS – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis – Lennart.Mars@inserm.fr	10
Agrégation and propagation de Tau dans les neurones	Caroline SMET-NOCCA - U116smet7 Inserm RID-AGE - Equipe 3: Déterminants moléculaires de la maladie d'Alzheimer et autres maladies neurodégénératives. Institut Pasteur de Lille, rue Professeur Calmette. caroline.smet-nocca@univ-lille.fr	10
Impact d'une déficience en l'enzyme MAN2C1 sur le développement neuronal et les processus de N-glycosylation	Sandrine DUVET / Maxence NOEL. Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle UMR 8576, Bât C9, Villeneuve d'Ascq. Equipe: Mécanismes moléculaires de la N-glycosylation et mécanismes associés. sandrine.duvet@univ-lille.fr - maxence.noel@univ-lille.fr	11
Assessing the connection between Alzheimer's disease genetic risk factors PLCG2 and PTK2B in human neurons	Julie DUMONT. UMR 1167, RID-AGE, Equipe "Déterminant moléculaires de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés". julie.dumont@univ-lille.fr	11

Évaluation multimodale d'un modèle rongeur de la maladie de Parkinson	Nacim BETROUNI. INSERM U1172 – Lille Neuroscience & Cognition - - nacim.betrouni@inserm.fr / Charlotte LALOUX. Plateforme LIIFE, Université de Lille	12
Probing mechanotransduction downstream of synaptic cell adhesion molecules	Devrim KILINC, Inserm U1167, Risk Factors & Molecular Determinants of Aging-related Diseases. devrim.kilinc@pasteur-lille.fr	12
Phénotypes cellulaires/in vivo de la protéine parkinsonienne LRRK2	Jean-Marc TAYMANS. Equipe 'Brain Biology & Chemistry', UMR-S 1172 Lille Neuroscience & Cognition, Place de Verdun – jean-marc.taymans@inserm.fr	13
Parcours Diabète, Obésité et Maladies cardio-métaboliques		
Quel est le rôle du récepteur nucléaire Rev-erb α dans la régénération musculaire au cours de l'obésité?	Hélène DUEZ – INSERM U1011, Equipe 5 'Récepteurs nucléaires et rythmes circadiens en physio-pathologie', Institut Pasteur de Lille – helene.duez@pasteur-lille.fr ; helene.duez@inserm.fr	15
Transcriptional control of hepatic cell phenotypic plasticity in chronic liver diseases.	Jérôme EECKHOUTE – INSERM U1011 Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète, Faculté de Médecine de Lille, Pôle Recherche, Bâtiment J&K – jerome.eeckhoute@inserm.fr	15
Contrôle du destin épithélial par la mécanotransduction nucléaire dépendante de la matrice extracellulaire	Rita MANCO - UMR 1011 INSERM, Laboratoire J&K, Pôle Recherche, Bd du Pr Jules Leclercq, Lille. rita.manco@inserm.fr	16
Generating and Validating an Inducible SGLT4 Knockout Mouse Model	Caroline BONNER - Inserm U1190, Institut Pasteur de Lille - caroline.bonner@univ-lille.fr	16
Programming Resilient Islets for Type 1 Diabetes	Isabel GONZÁLEZ MARISCAL - INSERM UMR1190 Translational Research of Diabetes and Metabolic Disorders, Pôle recherche, place de Verdun, Lille - isabel.gonzalez-mariscal@inserm.fr	17
Caractérisation des atteintes multi-organes de la décompensation aiguë sur cirrhose hépatique (ACLF) dans un modèle murin d'invalidation intestinale du récepteur nucléaire FXR	Sophie LESTAVEL - UMR 1011 INSERM - Laboratoire J&K, Pôle Recherche, Département de Médecine, Bd Pr Jules Leclercq, Lille –. sophie.lestavel@univ-lille.fr	17
PPAR α and metabolic memory in diabetic retinopathy	Anna Rita CANTELMO, David DOMBROWICZ - U1011, Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	18

Deciphering nuclear receptor-driven endothelial cell plasticity	Anna Rita CANTELMO - U1003, Laboratory of Cell Physiology, Cité scientifique, SN3 - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr	18
Rôle des cellules lymphoïdes innées de type 2 dans l'homéostasie du muscle squelettique	Yasmine SEBTI – INSERM U1011 Equipe 5 'Récepteurs nucléaires et rythmes circadiens en physio-pathologie' – Institut Pasteur de Lille - yasmine.sebti@univ-lille.fr	19
Role of the nuclear receptor Rev-erb α in angiogenesis	Benoit POURCET– Université de Lille, INSERM U1011, Institut Pasteur de Lille, EGID, rue du Pr Calmette – benoit.pourcet@univ-lille.fr	19
Rôle de l'activation du complément mitochondrial dans la dysfonction rénale aiguë associée au sepsis (SA-AKI) et son évolution vers la maladie rénale chronique	Viviane GNEMMI, U1352 BioPrev Bien vieillir de l'inflamaging à la prévention, Équipe Physiopathologie, Groupe Mitochondrie et Complément - viviane.gnemmi@univ-lille.fr	20
Rôle de FAT10/UBD dans la souffrance hépatocyttaire au cours de la MASH	Réjane PAUMELLE-LESTRELIN et Guillaume LASSAILLY - INSERM-UMR1011 "Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires". Equipe "Communication inter-organes dans les maladies cardiométaboliques" - Laboratoire J&K, Faculté de médecine, pôle recherché, Lille - rejane.lestrelin@univ-lille.fr	20
Recherche de nouveaux biomarqueurs des complications du diabète et du vieillissement dans les ongles, par chromatographie liquide couplée à différents détecteurs	Frédéric TESSIER / Michael HOWSAM. U1352 Bioprev. frederic.tessier@univ-lille.fr	21
Rôle du transporteur X dans la signalisation croisée entre microbiote et cellules β pancréatiques associée au défaut de sécrétion d'insuline au cours du diabète de type 2	Jean-Sébastien ANNICOTTE – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - rue du Professeur Calmette –jean-sebastien.annicotte@inserm.fr	21
Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche d'inactivation génique ou d'inhibition pharmacologique.	Jean-Sébastien ANNICOTTE / Florian JUSZCZAK – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - rue du Professeur Calmette – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr / florian.juszczak@pasteur-lille.fr	22
Rôle des vésicules extra-cellulaires dans la communication inter-organe entre cœur et tissu adipeux au cours de l'obésité.	Annie TURKIEH – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - 1 rue du Professeur Calmette - annie.turkieh@univ-lille.fr	22

Evaluation des dysfonctions mitochondriales induites par le diabète de type 2 dans des cardiomyocytes issus de cellules souches pluripotentes induites humaines.	Annie TURKIEH – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - 1 rue du Professeur Calmette - annie.turkieh@univ-lille.fr	23
Rôle des œstrogènes dans la modulation de MC4R et MRAP2 dans les cellules bêta pancréatiques: impact sur la fonction endocrine et les maladies métaboliques	Morgane BARON – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille – Institut Pasteur de Lille – rue du Professeur Calmette – morgane.baron@univ-lille.fr	23
Parcours Oncologie fondamentale et clinique		
Les rôles de l'innervation dans la progression des cancers de la prostate.	Charlotte DUBOIS. Laboratoire PRISM U-1192 (Proteomics, Inflammatory Response & Mass Spectrometry). Campus Cité scientifique, Villeneuve d'ascq - charlotte.dubois@inserm.fr	25
Modélisation du Syndrome de Diamond-Blackfan chez le poisson zèbre pour une prise en charge personnalisée des patients porteurs de variants dans le gène RPL17	Pierre-Olivier ANGRAND. Equipe Plasticité cellulaire, Persistance et Métastase, CRCLille, Institut ONCOLille, Univ. Lille, Inserm U1366, CHU Lille, CNRS UMR 9020 – pierre-olivier.angrand@univ-lille.fr	25
Etude des mécanismes d'action d'un nouveau composé organométallique sur la prolifération cellulaire.	Alain MARTORIATI, UGSF-UMR 8576, équipe Régulation du développement précoce, Cité scientifique, Bat SN3, Villeneuve d'Ascq. alain.martoriati@univ-lille.fr	26
Effets de l'immunothérapie combinée à la radiothérapie sur la barrière vasculaire en modèles de vaisseaux sanguins-sur-puce.	Fabrice SONCIN. CRCLille, Univ. Lille, U1366 Inserm, CHU Lille, UMR 9020 CNRS, Institut Pasteur Lille, Equipe: PERTIM Lab - fabrice.soncin@inserm.fr	26
Ciblage des domaines AMOP, NIDO et vWF de la mucine MUC4 dans l'adénocarcinome pancréatique métastatique en relation avec l'évasion immunitaire	Isabelle VAN SEUNINGEN. Laboratoire CRCLille, Equipe PancResT, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Université Picardie Jules Verne, CNRS, U1366-UMR9020, Centre de Recherches en Cancérologie de Lille - isabelle.vanseuningen@inserm.fr	27
Potentiel thérapeutique d'un ciblage des granules de stress dans le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome.	Cyril SOBOLEWSKI / Noémie LEGRAND, U1286, INFINITE - cyril.sobolewski@univ-lille.fr / noemie.legrand@univ-lille.fr	27
Parcours Immunité, Inflammation et Infection		
Etude des mécanismes de toxicité pulmonaire in vitro de PFAS et identification de biomarqueurs d'intérêt	Anne PLATEL, ULR 4483-IMPECS - anne.platel@pasteur-lille.fr	29

Étude des mécanismes de rétrocontrôle de l'interleukine 13 dans la dermatite atopique: rôle de l'IL-13R α 2.	Delphine STAUMONT-SALLÉ / Bertrand MERESSE. INFINITE, INSERM U1286, Faculté de Médecine, Pôle recherche, Place Verdun, Lille. - Delphine.SALLE@chu-lille.fr - bertrand.meresse@inserm.fr	29
Rôle de l'activation du complément mitochondrial dans la dysfonction rénale aiguë associée au sepsis (SA-AKI) et son évolution vers la maladie rénale chronique	Viviane GNEMMI, U1352 BioPrev Bien vieillir de l'inflammaging à la prévention, Équipe Physiopathologie, Groupe Mitochondrie et Complément - viviane.gnemmi@univ-lille.fr	30
4BL cells: novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis	Lennart MARS – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis – Lennart.Mars@inserm.fr	30
Etude du rôle de la réponse immunitaire adaptative dans un modèle murin de colite.	Bertrand MERESSE. INSERM U1286 – INFINITE, Université de Lille. - bertrand.meresse@inserm.fr	31
Targeting Carbonyl Stress in Aging: Role of RAGE Antagonists	Chantal FRADIN, BioPrev: from inflammaging to prevention. chantal.fradin@univ-lille.fr	31
Effets de la contamination alimentaire par les microplastiques sur l'axe microbiote-intestin-foie	Mathilde BODY-MALAPEL – INFINITE U1286 – Faculté de Médecine Pôle Recherche – mathilde.body@univ-lille.fr	32
Micro-rhéologie passive de mucus modifiés	Jean-Luc DESSEYN. U1286/Infinite (CHU de Lille), Groupe Mucus - jean-luc.desseyn@inserm.fr	32
Potentiel thérapeutique d'un ciblage des granules de stress dans le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome.	Cyril SOBOLEWSKI / Noémie LEGRAND, U1286, INFINITE - cyril.sobolewski@univ-lille.fr / noemie.legrand@univ-lille.fr	33

Neurosciences cellulaires, intégratives et translationnelles

Title: Maternal Obesity as a Disease Modifier in Prader-Willi Syndrome: Dissecting Gene-Environment Interactions

Mentor: **Sebastien G. BOURET**, Inserm UMR-S 1172, Lille Neuroscience & Cognition Research Center, Lille Neuroendocrinology lab, Tel: 03-5950-7551. E-mail: sebastien.bouret@inserm.fr

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare neurodevelopmental disorder caused by the loss of paternally expressed genes within the chromosome 15q11–q13 locus. Clinically, PWS follows a biphasic trajectory: severe neonatal hypotonia and failure to thrive transition into childhood-onset hyperphagia, impaired energy homeostasis, endocrine dysfunction, cognitive impairment, and maladaptive behaviors culminating in life-threatening obesity. Despite a shared genetic etiology, phenotypic severity varies markedly among affected individuals, suggesting that factors beyond the primary genetic lesion modify disease expression.

Growing evidence indicates that early-life environmental exposures influence long-term metabolic and neurobehavioral outcomes. Maternal overweight and obesity, now affecting up to half of pregnancies in many countries, profoundly alter the intrauterine and early postnatal environment, predisposing offspring to dysregulated appetite control, altered hypothalamic circuit development, and behavioral dysfunction. Strikingly, these alterations overlap with core pathophysiological features of PWS. However, whether maternal obesity modifies the trajectory or severity of PWS phenotypes has never been systematically examined.

We hypothesize that an obesogenic maternal environment synergizes with PWS-associated genetic deficiencies during critical developmental windows to exacerbate metabolic and neurobehavioral dysfunction. To test this hypothesis, we will leverage a novel, translationally relevant mouse model of PWS, the Del Ndn-Magel2 mouse, to determine how maternal diet-induced obesity during gestation and lactation influences offspring growth dynamics, feeding behavior, hypothalamic function, and behavioral phenotypes.

By integrating developmental, metabolic, and neurobehavioral analyses, this project will establish whether maternal obesity functions as a disease modifier in PWS. Defining these gene-environment interactions will advance our mechanistic understanding of phenotypic variability in neurodevelopmental disorders and may identify modifiable maternal risk factors capable of mitigating disease severity in genetically vulnerable populations.

Title: Targeting Hypothalamic Neuroendocrine Circuits in Polycystic Ovary Syndrome: From Developmental Programming to Novel Pharmacological Approaches

Tutor: **Paolo GIACOBINI**, Inserm U1172, Equipe: Development and Plasticity of Neuroendocrine Brain. Tel. 0320622060 ; E-mail: paolo.giacobini@inserm.fr

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a highly prevalent endocrine and metabolic disorder characterized by hyperandrogenism, ovulatory dysfunction and increased cardiometabolic risk. Abnormal activity of neurons regulating the pulsatile release of Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) has been implicated in the neuroendocrine dysfunctions observed in PCOS. However, the mechanisms linking developmental androgen exposure to long-term alterations of hypothalamic networks remain incompletely understood. The objective of this project is to investigate how an aberrant prenatal exposome alters the organization and activity of hypothalamic neuroendocrine circuits controlling reproduction. Using established mouse models of PCOS developed in the laboratory, the student will characterize structural and functional changes in GnRH regulatory networks, including other key hypothalamic populations. The project will combine neuroanatomical approaches (immunohistochemistry and neuronal circuit mapping), molecular analyses of hypothalamic signaling pathways, and physiological assessment of reproductive and metabolic phenotypes. Importantly, the project will also explore innovative pharmacological strategies aimed at restoring normal neuroendocrine function in PCOS models.

Sujet : Identification cellulaire des différents transcrits du gène ADORA2A, codant les récepteurs adénoenergiques A2A dans l'hippocampe sain et atteint de maladie d'Alzheimer

Tuteur : **Vincent HUIN** - Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1172 - Lille Neuroscience & Cognition, Team Lille neurodegeneration - Tel : 0320444801 - vincent.huin@inserm.fr

Les récepteurs à l'adénosine de type 2A (A2AR) sont des récepteurs surexprimés dans la maladie d'Alzheimer où ils favoriseraient les troubles cognitifs. Toutefois, les mécanismes de régulation de ce récepteur et son expression selon les types cellulaires sont mal compris. Le gène ADORA2A, qui code le A2AR, possède plusieurs promoteurs alternatifs qui pourraient expliquer l'expression du A2AR selon le type cellulaire ou en réponse à des conditions pathologiques. Pour tester cette hypothèse, nous analyserons l'expression des transcrits du gène Adora2a chez des souris normales et transgéniques présentant une accumulation hippocampique de protéines tau. Les cellules neuronales, astrocytaires et microgliales seront isolées, puis les ARNm d'ADORA2A seront séquencés. En parallèle, des données humaines de single-cell RNA sequencing seront analysées. À terme, ces recherches pourraient mener à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant A2AR dans la maladie d'Alzheimer.

Sujet : Caractérisation de circuits cérébraux ex vivo en contexte de pathologie tau

Tutrice : **Sophie HALLIEZ**, Equipe Lille Neurodegeneration, Unité UMR-S 1172, LiNCog - sophie.halliez@inserm.fr - tél : 03 59 50 75 53

Les tauopathies constituent un groupe hétérogène de protéinopathies neurodégénératives caractérisées par l'accumulation et l'agrégation anormale de protéine tau au sein de cellules du cerveau. Parmi elles, on compte, entre autres, la maladie d'Alzheimer (MA), la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la maladie de Pick (MPI). Celles-ci diffèrent entre elles notamment par les zones du cerveau où la tau pathologique s'accumule et par le(s) type(s) d'isoformes qui constitue(nt) celle-ci. Cependant, à l'exception de rares formes familiales, les causes de ces différentes maladies et de leurs spécificités restent à ce jour inconnues.

Pour investiguer les mécanismes moléculaires et cellulaires qui conditionnent le développement des tauopathies, nous avons développé un modèle ex vivo de pathologie tau basé sur l'application d'homogénat cérébral issu de patients MA sur des cultures organotypiques d'hippocampe préparées à partir de souris transgéniques exprimant une tau humaine mutée (pro-agrégative). Le présent projet consiste à étendre ce modèle à d'autres réseaux cérébraux (cortex entorhinal, cervelet) et/ou d'autres tauopathies (PSP et éventuellement MPI). Les cellules et compartiments cellulaires arborant de la tau pathologique seront d'abord identifiés par immunomarquages pour chaque couple tauopathie/circuit cérébral investigué. Puis une potentielle mort neuronale et des anomalies fonctionnelles seront recherchées par immunomarquages et analyse de l'activité neuronale via des enregistrements sur microelectrode arrays (MEA).

Title : **4BL cells : novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis**

Tutor : **Lennart MARS** – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis, 03.20.62.68.61 – Lennart.Mars@inserm.fr

The last decade has seen remarkable progress in the comprehension and clinical management of Multiple Sclerosis (MS). Undoubtedly an autoimmune disease, MS mobilises the full breath of the innate and adaptive immune response. The complexity of this chronic inflammatory disease goes beyond autoreactivity, implicating immune dysregulation caused by genetic predisposition, progressive immune-senescence and aging, and at the latest stages immune independent neurodegeneration.

We are working on a novel B cell subset that expands in the elderly (>65) and contributes to CD8 immune senescence. Our preliminary data suggests these B cells are augmented in MS patients and blunted by MS treatments. The pathogenic nature of inflammatory B cells, their cellular cross-talk and their pathogenicity are being studied in mouse models of MS.

A motivated M2R student will study the transcriptomic and secretory profile of these cells and address the environmental cues driving the differentiation of 4BL cells and their pathogenicity in animal models.

Projet : **Agrégation and propagation de Tau dans les neurones**

Tutrice : **Caroline SMET-NOCCA** - U1167 Inserm RID-AGE - Equipe 3 : Déterminants moléculaires de la maladie d'Alzheimer et autres maladies neurodégénératives. Institut Pasteur de Lille, rue Professeur Calmette. +33(0)320877382. caroline.smet-nocca@univ-lille.fr

L'inhibition de l'O-β-N-acétylglucosaminidase (OGA) constitue une stratégie explorée pour le traitement des tauopathies, un groupe de maladies neurodégénératives incluant la maladie d'Alzheimer (MA), associées à un dysfonctionnement de la protéine Tau. Avec l'OGA, l'O-GlcNAc transférase (OGT) régule l'O-GlcNAcylation, une modification post-traductionnelle qui module la fonction des protéines et interagit avec la phosphorylation. Une augmentation de l'O-GlcNAcylation a montré qu'elle stabilise une forme soluble non toxique de Tau et empêche son agrégation pathologique dans des modèles murins. Cependant, un essai clinique de phase 2 avec un inhibiteur d'OGA n'a pas atteint son objectif principal chez des patients atteints de MA à un stade précoce, qui ont présenté un déclin cognitif plus rapide malgré une réduction de la pathologie Tau, suggérant des effets hors cible liés à l'activité pléiotrope de l'enzyme.

Dans ce projet, nous souhaitons développer de nouveaux outils permettant d'augmenter sélectivement l'O-GlcNAcylation de Tau comme alternative à l'inhibition pharmacologique de l'OGA. Nous avons conçu des protéines bifonctionnelles nanobody-OGT ciblant spécifiquement Tau via un nanobody dirigé contre une région précise, et augmentant son O-GlcNAcylation grâce au domaine catalytique de l'OGT. Dans des neurones humains Tau^{-/-} dérivés d'iPSC, des variants de Tau et des nanobody-OGT seront co-exprimés afin d'évaluer leur effet sur l'O-GlcNAcylation de Tau. Nous analyserons leur impact fonctionnel sur la propagation et l'agrégation de Tau à l'aide de dispositifs microfluidiques permettant d'isoler les synapses et les somas neuronaux dans différents compartiments pour adresser spécifiquement ces questions. Cette stratégie pourrait constituer une alternative thérapeutique aux inhibiteurs de l'OGA en ciblant spécifiquement l'O-GlcNAcylation de Tau dans les maladies neurodégénératives.

Sujet Impact d'une déficience en l'enzyme MAN2C1 sur le développement neuronal et les processus de N-glycosylation

Tuteurs : **Sandrine DUVET / Maxence NOEL**. Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle UMR 8576, Bât C9, Cité Scientifique Villeneuve d'Ascq. Equipe : Mécanismes moléculaires de la N-glycosylation et mécanismes associés. Tel (1) : 0320434430 - Tel (2) : 0686453524 - sandrine.duvel@univ-lille.fr - maxence.noel@univ-lille.fr

La N-glycosylation est une modification post-traductionnelle majeure des protéines et concerne environ 70% des protéines sécrétées. Elle est essentielle à la bonne conformation des protéines, à leur transport et fonctions. Cependant, 30% des N-glycoprotéines nouvellement synthétisées demeurent mal conformées et s'engagent dans la voie de dégradation ERAD. La mannosidase cytosolique (MAN2C1) intervient dans ce catabolisme en dégradant le glycanne et permettant le recyclage du mannose libre. Les patients exprimant des mutations impactant l'activité et/ou l'expression de la MAN2C1 développent des troubles neurologiques importants et des déficiences marquées au niveau de la dégradation des N-glycannes. Cependant, les relations moléculaires entre cette enzyme, la voie de dégradation et le développement et les fonctions du cerveau restent encore inexplicées. En utilisant des modèles cellulaires neuronaux dérivés d'iPSCs issus de patients MAN2C1 et des approches cellulaires, moléculaires et biochimiques de pointe permettant l'étude de la N-glycosylation, ce projet de master vise à initier l'étude de ces relations et d'amener à une meilleure compréhension du rôle de la dégradation des N-glycannes sur les fonctions du neurone.

Sujet : Assessing the connection between Alzheimer's disease genetic risk factors PLCG2 and PTK2B in human neurons

Tuteur : **Julie DUMONT**. UMR 1167 – RID-AGE, Equipe "Déterminant moléculaires de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés ». Tel : 03 20 87 73 82 - e-mail : julie.dumont@univ-lille.fr

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of A β , abnormal phosphorylation of tau, and synaptic failure. A high-content screen of 198 AD risk genes in rat primary neuronal cultures identified PLCG2 as a key regulator of synaptic integrity. Rare loss-of-function variants in the PLCG2 gene markedly increase AD risk and impair synaptic structure, elevate Tau phosphorylation and enhance A β production in human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived neurons and astrocytes (hiNs/hiAs). We also identified PTK2B, which encodes the Ca²⁺-dependent kinase PYK2, as a modulator of Tau and amyloid neurotoxicity. Consistently, we characterized an AD-associated PTK2B regulatory variant that alters PYK2 expression and increases phosphorylated Tau and A β levels in hiNs/hiAs. Preliminary data suggest that PLCG2 loss-of-function (LoF) modifies PYK2 levels and phosphorylation, indicating a shared Ca²⁺-dependent pathogenic cascade. We hypothesize that PLCG2 and PYK2 cooperate to drive AD-related synaptic and molecular defects in neurons. Using CRISPR-edited, iPSC-derived neuronal models, microfluidic devices, and multi-omics analyses, we aim to: (i) determine whether PYK2 mediates PLCG2-dependent alterations in APP metabolism, Tau pathology and synaptic structure and function; and (ii) define convergent PLCG2–PTK2B signaling pathways. This project will characterize the PLCG2–PYK2 axis in AD and identify shared, potentially druggable molecular targets that underlie the detrimental impact of these two genetic risk factors in neurons.

Sujet : Évaluation multimodale d'un modèle rongeur de la maladie de Parkinson

Tuteurs : **Nacim BETROUNI**. INSERM U1172 – Lille Neuroscience & Cognition - Tel 03.20.44.63.54 - nacim.betrouni@inserm.fr / **Charlotte LALOUX**. Plateforme LIIFE, Université de Lille

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative progressive et multisystémique, caractérisée sur le plan pathologique par la dégénérescence des neurones dopaminergiques au sein de la voie nigrostriatale, une accumulation de fer, ainsi que par l'agrégation de la protéine alpha-synucléine. Au cours des dernières années, les techniques de neuro-imagerie ont permis de mieux comprendre certains mécanismes impliqués, notamment la surcharge en fer et les processus de neurodégénérescence. Toutefois, à ce jour, aucune modalité d'imagerie ne permet encore de renseigner directement sur l'agrégation et la propagation de l'alpha-synucléine.

Ce projet s'inscrit dans le cadre du projet ImSynPark, financé par l'ANR, dont l'objectif est de développer une méthode d'imagerie par résonance magnétique fondée sur le Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) pour la quantification in vivo de la protéine alpha-synucléine cérébrale, avec des temps d'acquisition compatibles avec une utilisation clinique. L'imagerie CEST, relevant de l'IRM métabolique, offre la possibilité d'obtenir, avec une bonne résolution spatiale, une quantification indirecte in vivo des protéines impliquées dans plusieurs maladies neurodégénératives. Le travail portera plus spécifiquement sur l'évaluation in vivo de cette méthode à l'aide de modèles de la maladie basés sur l'alpha-synucléine.

Title : Probing mechanotransduction downstream of synaptic cell adhesion molecules

Tuteur : **Devrim KILINC** - Inserm U1167, Risk Factors & Molecular Determinants of Aging-related Diseases. 03 20 87 78 01 - devrim.kilinc@pasteur-lille.fr

Chemical synapses of the nervous system form the basis of learning and memory. Their regulation is a key factor in understanding neuropathological processes leading to cognitive decline and dementia. Accordingly, synapse loss due to the disruption of neuronal plasticity mechanisms is an early event in the Alzheimer's disease (AD) pathogenesis (10.1007/s00401-019-02004-0). Synapses undergo activity-dependent structural change, which involves a number of mechanically relevant processes, including cytoskeleton and cell adhesion molecules (CAMs) (doi.org/10.3389/fncel.2018.00483). However, little is known about the mechanical aspects of synaptic plasticity, and if and how AD genetic risk factors are involved therein. Within this framework, this M2 project aims to study the role of mechanotransduction downstream of synaptic CAMs in human induced neurons (hiNs). We will induce pre- and post-synapse formation on axons and dendrites through mechanical stimulation of Amyloid precursor protein (APP) and N-Cadherin (NCad), transsynaptic CAMs, via magnetic tweezers force application in microfluidic devices that fluidically isolate axons and dendrites (doi.org/10.1002/adhm.201600895). Shape change and synaptic protein accumulation will be evaluated via live-cell imaging and immunocytochemistry. In complementary experiments, we will analyze the synaptic localization of APP and NCad as a function of synaptic potentiation and AD-related synaptotoxicity (doi.org/10.1093/braincomms/fcaa139/5898625). This is an ambitious project at the intersection of neurodegenerative diseases and mechanobiology fields that deals with an emerging, yet understudied concept using custom, innovative tools.

Sujet : Phénotypes cellulaires/in vivo de la protéine parkinsonienne LRRK2

Tuteur : **Jean-Marc TAYMANS** – Equipe ‘Brain Biology & Chemistry’, UMR-S 1172 Lille Neurosciences & Cognition – Place de Verdun – 0320298868 – jean-marc.taymans@inserm.fr

La maladie de Parkinson (MP) est la maladie neurodégénérative motrice la plus répandue et la ‘leucine-rich repeat kinase 2’ (LRRK2) en est un déterminant génétique important. LRRK2 est une protéine codant plusieurs domaines fonctionnels tels que domaines GTPase, kinase et plateformes d’interaction. LRRK2 est l’élément central d’une voie de signalisation régulant la morphologie cellulaire (comme l’arborisation neuronale) et la physiologie vésiculaire (tels que l’autophagie ou le relâchement de neurotransmetteurs). Notre recherche sur ces voies de signalisation ont permis d’identifier plusieurs étapes clés de sa signalisation tant en modèles expérimentaux que dans des échantillons de patients de la MP, ouvrant des perspectives pour le développement de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles thérapies neuroprotectrices. Les travaux de ce stage M2 porteront sur un ou plusieurs des mécanismes de la voie de signalisation LRRK2, en particulier à travers la phosphorégulation de LRRK2 et à travers les nouveaux substrats et interacteurs de LRRK2. Des approches moléculaires et pharmacologiques seront développées pour réguler l’activation de LRRK2 et pour étudier le lien entre l’activation de LRRK2 et effets cellulaires tels que la physiologie vésiculaire, relargage exosomal, la morphologie cellulaire ou les changements d’expression de gènes marqueurs de l’activité de LRRK2. Plusieurs techniques de pointe de la biologie moléculaire et cellulaire seront employées dont les manipulations moléculaires et pharmacologiques en culture cellulaire et in vivo, application de vecteurs viraux en culture cellulaire, la modulation de l’expression génique par la technologie CRISPR, l’immunocytochimie et l’immunohistochimie, microscopie confocale ou dosages enzymatiques in vitro.

Diabète, Obésité et Maladies cardio-métaboliques

Sujet: **Quel est le rôle du récepteur nucléaire Rev-erb α dans la régénération musculaire au cours de l'obésité?**

Tutrice: **Hélène DUEZ** – INSERM U1011, Equipe 5 'Récepteurs nucléaires et rythmes circadiens en physio-pathologie', Institut Pasteur de Lille, rue Calmette, Lille – helene.duez@pasteur-lille.fr ; helene.duez@inserm.fr

Le maintien de la masse musculaire constitue un déterminant majeur de la santé, en raison du rôle central du muscle squelettique dans le contrôle du métabolisme, la locomotion et le maintien de l'autonomie. La perte de masse musculaire augmente la dépendance et altère la qualité de vie. L'obésité et le diabète de type 2 (DT2) s'accompagnent fréquemment d'une perte de masse et de fonction musculaires. Cette complication, souvent négligée, favorise l'hyperglycémie chronique, la sédentarité et l'aggravation de l'obésité. Dans ce contexte, comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de l'atrophie musculaire, de la fibrose et de l'accumulation lipidique intramusculaire est devenu un enjeu majeur de santé publique.

Notre objectif est d'identifier les déterminants régissant le destin et la fonction des progéniteurs fibro-adipogéniques, acteurs clés de l'homéostasie musculaire, et d'évaluer comment ces mécanismes sont modulés par Rev-erb α , un facteur de l'horloge circadienne.

Nous formulons l'hypothèse que l'horloge circadienne module de manière déterminante le devenir fibroblastique ou adipogénique des progéniteurs fibro-adipogéniques, ainsi que leurs fonctions dans le muscle squelettique, influençant in fine la masse musculaire, la capacité régénérative et la formation d'adipocytes au sein du muscle au cours de l'obésité et de la résistance à l'insuline. Pour tester cette hypothèse, nous combinerons un modèle de souris nourri avec un régime riche en graisses, des analyses de la physiopathologie musculaire, des analyses histologiques, de la cytométrie en flux, l'analyse du métabolisme in vivo par des tests de tolérance au glucose. A plus long terme, des analyses transcriptomiques et moléculaires seront également réalisées pour comprendre les mécanismes sous-jacents.

Title: **Transcriptional control of hepatic cell phenotypic plasticity in chronic liver diseases**

Tutor: **Jérôme EECKHOUTE** – INSERM U1011 Récepteurs nucléaires, maladies cardiovasculaires et diabète, Faculté de Médecine de Lille, Pôle Recherche, Bd du Professeur Leclerc, Bâtiment J&K – Tel : 03.20.97.42.19 ; jerome.eeckhoute@inserm.fr

Our team studies the molecular mechanisms that govern liver cell identity and dysfunction in metabolic and chronic liver diseases. We focus on how transcriptional regulation reshapes hepatocyte function in disease progression toward fibrosis or failure. By integrating functional genomics, multi-omics data mining, and experimental models, we aim to identify key regulatory pathways and therapeutic targets underlying liver plasticity.

The proposed Master 2 internship will explore hepatocyte plasticity at the interface between wet and dry laboratory approaches. The student will combine molecular and cellular experiments with bioinformatic analysis of high-throughput datasets to uncover regulatory mechanisms driving liver cell reprogramming during disease. The project will be carried out within a dynamic, multidisciplinary team of experienced researchers, offering close supervision and hands-on training in both experimental and computational methods.

LiverID team : <https://u1011.univ-lille.fr/en/research-topics/theme-4-integrated-transcriptional-analysis-of-liver-diseases>

Sujet: Contrôle du destin épithélial par la mécanotransduction nucléaire dépendante de la matrice extracellulaire

Tutrice: **Rita MANCO** - UMR 1011 INSERM, Laboratoire J&K, Pôle Recherche, Bd du Pr Jules Leclercq, Lille. rita.manco@inserm.fr

La matrice extracellulaire (ECM) constitue un régulateur clé du comportement des cellules épithéliales en fournissant à la fois des signaux biochimiques et mécaniques. Dans le foie, les cholangiocytes interagissent, en conditions physiologiques, avec une membrane basale riche en laminine, tandis que les situations pathologiques s'accompagnent d'un remodelage vers des environnements enrichis en collagène et en fibronectine. Ce remodelage est associé à une augmentation de la plasticité cellulaire, permettant à un sous-ensemble de cholangiocytes d'acquérir des caractéristiques de type hépatocytaire. Des données préliminaires suggèrent que ces transitions de destin sont associées à des modifications de la mécanique nucléaire et de l'organisation de la chromatine dépendantes de l'ECM, indiquant que le noyau agit comme un intégrateur central des signaux du microenvironnement. Ce projet repose sur une approche multidisciplinaire, combinant des systèmes de culture 3D avancés et de l'imagerie quantitative, afin de : i) caractériser l'influence de différentes compositions de l'ECM sur l'architecture nucléaire des cholangiocytes humains, par immunomarquage des lamines nucléaires (Lamin A/C, Lamin B1) et analyse d'images à haute résolution ; ii) analyser la transmission des signaux mécaniques vers le noyau en étudiant l'organisation du cytosquelette et les composants du complexe LINC ; iii) déterminer le rôle de la tension cytosquelettique dans la structuration du noyau à l'aide de perturbations pharmacologiques et de mesures quantitatives en imagerie.

L'hypothèse centrale est que les signaux mécaniques dépendants de l'ECM régulent le destin des cholangiocytes en modulant l'architecture et la stabilité nucléaires. La perturbation de cet axe de mécanotransduction pourrait être à l'origine de la plasticité épithéliale pathologique observée dans les maladies hépatiques chroniques. Les résultats attendus pourraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques ciblant les propriétés mécaniques des tissus afin de contrôler le destin cellulaire et la régénération hépatique.

Title: Generating and Validating an Inducible SGLT4 Knockout Mouse Model

Supervisor: **Caroline BONNER** | Inserm U1190, Institut Pasteur de Lille | +33 (0) 32 06 23 413 | caroline.bonner@univ-lille.fr

Sodium-glucose cotransporter 4 (SGLT4) is predominantly expressed in the intestinal epithelium and exocrine pancreas and is hypothesised to transport mannose, fructose and other monosaccharides. Our group has previously demonstrated that global Sglt4 knockout mice are resistant to diet-induced obesity, implicating SGLT4 as a key regulator of metabolic homeostasis. However, the temporal and tissue-specific contribution of SGLT4 to this phenotype remains to be established.

This internship aims to generate and validate an inducible global Sglt4 knockout mouse model. Sglt4loxP/loxP mice, in which loxP sites flank exons 4–10 of the Sglt4 locus, will be crossed with rtTA-CMV-Cre mice, in which Cre recombinase expression is controlled by doxycycline-inducible rtTA. The student will implement a three-generation breeding strategy to obtain homozygous Sglt4loxP/loxP::rtTA-CMV-Cre mice in sufficient numbers (target: n = 10 per experimental group). Work will include colony management, systematic genotyping by PCR for both the floxed allele and the Cre transgene, and initiation of Western diet feeding to model diet-induced obesity prior to the induction of Sglt4 deletion.

If mouse numbers permit, the student will participate in a pilot pharmacological study assessing the metabolic impact of our validated anti-SGLT4 monoclonal antibody in Western diet-fed mice. Following a 14-day subcutaneous injection protocol, body composition, fasting glycaemia, and adipose and muscle tissue mass will be assessed at sacrifice, providing first pharmacological proof-of-concept for SGLT4 as a therapeutic target in diet-induced obesity.

This project will provide hands-on training in transgenic mouse genetics, breeding strategies, molecular genotyping, and metabolic disease modelling, within an internationally competitive research programme targeting SGLT4 as a novel therapeutic axis in obesity and metabolic disease.

Title: Programming Resilient Islets for Type 1 Diabetes

Tutor: **Isabel GONZÁLEZ MARISCAL** - INSERM UMR1190 Translational Research of Diabetes and Metabolic Disorders, Pôle recherche, place de Verdun, Lille – 03.20.62.34.05 - isabel.gonzalez-mariscal@inserm.fr

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease characterized by the progressive destruction of pancreatic beta cells, affecting approximately 200,000 individuals in France. Although islet transplantation has demonstrated clear advantages over insulin therapy in terms of glycemic control, quality of life, and long-term outcomes, its efficacy remains limited by a substantial loss of grafted islet mass during the peri-transplantation period. This early loss results from a combination of cellular stress, inflammatory responses, and immune-mediated mechanisms that impair islet survival, engraftment, revascularization, and function. Furthermore, transplanted islets remain highly susceptible to environmental stressors, such as dysglycemia, pregnancy, viral infections, and autoimmune recurrence, which can progressively compromise graft performance.

In this context, our research aims to investigate the molecular and cellular mechanisms underlying islet vulnerability and to develop innovative therapeutic strategies to enhance islet resilience. We focus on the integration of pharmacological approaches and synthetic biology tools to dynamically modulate beta cell function and survival. In particular, we are developing engineered islets capable of adapting to environmental stress through the implementation of stress-responsive synthetic promoters, enabling precise temporal control of gene expression.

We propose a Master 2 internship project for a student interested in uncovering the molecular mechanisms of beta cell adaptation and transcriptional regulation, and in contributing to the development of next-generation therapeutic strategies for T1D.

Sujet: Caractérisation des atteintes multi-organes de la décompensation aiguë sur cirrhose hépatique (ACLF) dans un modèle murin d'invalidation intestinale du récepteur nucléaire FXR

Tutrice: **Sophie LESTAVEL** - UMR 1011 INSERM - Laboratoire J&K, Pôle Recherche, Département de Médecine, Bd Pr Jules Leclercq, Lille – Equipe 1. Tel: 06 95 12 73 14. sophie.lestavel@univ-lille.fr

La décompensation aiguë de la cirrhose hépatique (ACLF) est une atteinte multi-organe engageant le pronostic vital des patients. Elle se déclenche chez les patients atteints de fibrose hépatique avancée lors de la survenue d'un événement brutal, comme une prise médicamenteuse ou un événement infectieux. Face à la mortalité importante des patients et l'absence de traitements, c'est un enjeu majeur de santé publique. Malheureusement les modèles pré-cliniques existants se révèlent insuffisants. Les résultats récents de notre groupe montrent que l'invalidation spécifique du récepteur nucléaire Farnesoid X Receptor dans l'intestin (intFXR KO) chez la souris soumise à un régime gras, riche en sucre et en cholestérol (HFSC) induit une dysfonction hépatique chronique indépendamment de l'obésité, accompagnée d'un recrutement hépatique de polynucléaires neutrophiles (PNN), caractéristique clé de l'ACLF. En s'appuyant sur ce phénotype particulier, l'objectif de ce stage de Master 2 sera d'induire chimiquement une fibrose hépatique chez la souris intFXR KO et d'évaluer si le régime HFSC conduit à la décompensation. La validation de ce modèle in vivo se fera grâce à l'utilisation de différentes techniques basées sur l'étude de l'expression génique, sur l'histologie et sur l'immunophénotypage, ce qui devrait permettre ensuite de décrypter les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les défaillances d'organes.

Title: **PPAR α and metabolic memory in diabetic retinopathy**

Tutors: **Anna Rita CANTELMO**, David DOMBROWICZ - U1011, Récepteurs Nucléaires, Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, Institut Pasteur de Lille, Rue du Professeur Calmette, Lille - Tel: +33 320 87 71 48 - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Diabetes mellitus affects an increasing global population, with diabetic retinopathy (DR) and diabetic macular edema (DME) being major causes of vision loss. Endothelial dysfunction plays a pivotal role in DR, where chronic hyperglycemia drives persistent metabolic and epigenetic alterations, contributing to 'metabolic memory' and disease progression.

Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α (PPAR α) serves as a key regulator at the intersection of metabolism and epigenetics. While primarily involved in lipid metabolism, PPAR α also modulates inflammatory responses and influences DNA methylation. In diabetes, its expression is repressed due to hypermethylation, which may contribute to sustained endothelial dysfunction. Notably, PPAR α agonists have demonstrated protective effects in DR, raising the question of whether their benefits stem from epigenetic modulation rather than metabolic regulation alone.

This project aims to: (1) assess endothelial PPAR α epigenetic alterations as potential markers of vascular dysfunction in diabetes, and (2) investigate the interplay between metabolic and epigenetic pathways via PPAR α in retinal endothelial cells. This study seeks to uncover novel endothelial targets for therapeutic intervention in DR.

Title: **Deciphering nuclear receptor-driven endothelial cell plasticity**

Tutor: **Anna Rita CANTELMO** - U1003, Laboratory of Cell Physiology, Cité scientifique, SN3 - Tel: 03 20 33 70 78 - anna-rita.cantelmo@univ-lille.fr

Endothelial cells (ECs) are highly plastic and can adapt their phenotype in response to environmental and pathological cues. Under conditions such as chronic inflammation or metabolic stress, ECs undergo endothelial-to-mesenchymal transition (EndMT), a phenotypic switch characterized by loss of endothelial identity and acquisition of mesenchymal features.

EndMT contributes to vascular dysfunction and is increasingly recognized as a key driver of cardiovascular diseases, including atherosclerosis and diabetes. Despite sharing similarities with epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), the molecular and transcriptional mechanisms regulating EndMT remain incompletely understood.

Nuclear receptors (NRs) are a superfamily of ligand-activated transcription factors that respond to steroid hormones, lipids, and metabolic intermediates. By controlling gene expression programs involved in metabolism, proliferation, and differentiation, NRs play central roles in maintaining cellular homeostasis. Given that ECs are continuously exposed to circulating NR ligands, NRs are ideally positioned to regulate endothelial function and plasticity. However, their contribution to EndMT and endothelial dysfunction remains largely unexplored.

We hypothesize that (some) NRs drive EndMT by regulating key hallmarks of this process, including increased endothelial migration and permeability. To test this hypothesis, we will generate a comprehensive atlas of NR expression at both mRNA and protein levels across multiple in vitro models of EndMT. This approach will allow us to identify candidate NRs associated with endothelial dysfunction. Selected candidates will be functionally validated to determine their role in controlling EC plasticity and barrier integrity.

Overall, this project aims to uncover novel regulatory mechanisms linking NR signaling to EC plasticity and to provide a foundation for the development of innovative therapeutic strategies targeting vascular diseases associated with EndMT.

Sujet: **Rôle des cellules lymphoïdes innées de type 2 dans l'homéostasie du muscle squelettique**

Tutrice: **Yasmine SEBTI** –INSERM U1011 Equipe 5 'Récepteurs nucléaires et rythmes circadiens en physio-pathologie' – Institut Pasteur de Lille, rue du Pr Calmette – 03-20-87-71-25 - yasmine.sebti@univ-lille.fr

Le muscle squelettique est un organe métabolique essentiel, responsable de l'assimilation de près de 75% du glucose sanguin en situation post-prandiale. Une des particularités du muscle squelettique est son importante aptitude à se régénérer suite à des dommages causés par un exercice intensif ou une blessure. Ce processus nécessite une interaction spatio-temporelle précise entre les cellules souches musculaires, les progéniteurs fibro-adipogéniques et les cellules immunitaires, qui fournissent le microenvironnement optimal pour la prolifération et la différenciation des cellules souches.

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) ont été identifiées comme un sous-ensemble de leucocytes, subdivisé en trois groupes, qui remplissent des fonctions essentielles dans le maintien de l'homéostasie des tissus. Les ILCs de type 2 sont des cellules hautement plastiques qui présentent une empreinte transcriptionnelle spécifique au tissu leur permettant de s'adapter à leur micro-environnement. À ce jour, leur rôle dans le muscle squelettique reste peu étudié. Nos données préliminaires mettent en évidence l'infiltration d'ILC2s dans le muscle squelettique de souris sauvages après une blessure. Par ailleurs, les souris déficientes en ILC2s présentent une augmentation de la fibrose ainsi qu'une réponse immunitaire altérée suite à une blessure, par rapport à leur contrôle. Nous faisons donc l'hypothèse qu'elles participent aux processus de réparation musculaire et d'adaptation métabolique.

Ce projet vise à (1) caractériser le rôle des ILC2s dans l'homéostasie musculaire et la régénération musculaire et (2) identifier leur signature moléculaire dans des contextes régénératifs et pathologiques par des approches de single-cell RNA-seq. Avec cette proposition, nous envisageons de mettre en lumière comment le contexte physio-pathologique du muscle détermine l'identité des ILC2s et comment cette signature moléculaire muscle- spécifique influence leur fonction.

Title: **Role of the nuclear receptor Rev-erb α in angiogenesis**

Supervisor: **Benoit POURCET** – Université de Lille INSERM U1011 Institut Pasteur de Lille CHU Lille EGID – 01 rue du Pr Calmette – 0320877125 benoit.pourcet@univ-lille.fr

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of large vessels triggered by the accumulation of cholesterol and leukocytes in the vascular wall. During atherogenesis, vascular wall thickening induces local hypoxia and promotes the vasa vasorum expansion by angiogenesis. These neovessels are however immature and then promote leakage of lipids and leukocytes thus contributing to plaque progression and rupture. The molecular and cellular mechanisms involved in the growth of the perivascular blood network are not known. Reducing its expansion could, however, represent an innovative therapeutic strategy in the treatment of these diseases. Our preliminary data suggest that the nuclear receptor Rev-erb- α controls angiogenesis and intraplaque neovascularization ex vivo and in vivo. This proposal aims to determine the impact of Rev-erb- α in endothelial cells during angiogenesis using in vivo and in vitro approaches. For that purpose, angiogenesis will be assessed in vivo by confocal and light sheet microscopy in endothelial-specific Rev-erb α -/- mice and their control by analyzing the development of the vascular network of newborn retinas. The role of Rev-erb- α on angiogenic processes will then be analyzed in vitro using 3D spheroid models of cell competition. The pathways involved in angiogenesis will be assessed in tissues and cultured cells by WES and RT-qPCR. This M2R proposal aims to determine the impact of Rev-erb- α in angiogenesis during atherosclerosis and to define the molecular and cellular mechanisms involved.

Projet: Rôle de l'activation du complément mitochondrial dans la dysfonction rénale aiguë associée au sepsis (SA-AKI) et son évolution vers la maladie rénale chronique

Tutrice: **Viviane GNEMMI**, U1352 BioPrev Bien vieillir de l'inflamaging à la prévention, Équipe Physiopathologie, Groupe Mitochondrie et Complément, Tél. +33 (0)3 20 62 69 68 - viviane.gnemmi@univ-lille.fr

La dysfonction rénale aiguë associée au sepsis (SA-AKI) est fréquente chez les patients gravement malades et fortement corrélée à la mortalité. Après l'agression initiale, des mécanismes de réparation mal adaptatifs peuvent conduire à une maladie rénale chronique (MRC), dont les bases moléculaires restent peu comprises. Des données récentes suggèrent que la dysfonction mitochondriale joue un rôle central dans la SA-AKI et que cette altération pourrait être modulée par l'activation du système du complément au niveau mitochondrial via les récepteurs C3aR et C5aR. Des travaux antérieurs ont montré la surexpression de ces récepteurs dans les reins de souris atteintes de SA-AKI.

Notre projet vise à déterminer si la dysfonction mitochondriale est induite par l'activation du complément via C3aR et C5aR mitochondriaux et si ces anomalies persistent à long terme (3 mois).

Nous utilisons un modèle murin de sepsis induit par injection intrapéritonéale de matières fécales, associé à une réanimation initiale (antibiotiques, remplissage, analgésie). Pour évaluer la progression vers la MRC, nous disposons des échantillons tissulaires rénaux et plasmatiques 3 mois post-sepsis. Les analyses comprennent des examens morphologiques (immunofluorescence, ultrastructure) et quantitatives (respiration mitochondriale, spectrométrie, western blot) avec un focus particulier sur l'expression des C3aR/C5aR mitochondriaux et l'activation du complosome intracellulaire. Ce suivi à long terme permettra de mieux comprendre le devenir rénal après SA-AKI et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir la transition vers la MRC.

Sujet: Rôle de FAT10/UBD dans la souffrance hépatocytaire au cours de la MASH

Tutrice: **Réjane PAUMELLE-LESTRELIN** et **Guillaume LASSAILLY** - INSERM- UMR1011 "Récepteurs nucléaires, maladies métaboliques et cardiovasculaires". Equipe 1 "Communication inter-organes dans les maladies cardiométaboliques" - Laboratoire J&K, Faculté de médecine, pôle recherché, Bd Pr Jules Leclerc, Lille - Tel: 03 20 97 42 09 - rejane.lestrelin@univ-lille.fr

La stéatohépatite dysmétabolique (MASH) constitue une cause croissante de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, en particulier dans des régions à forte prévalence d'obésité et de diabète. Sa physiopathologie repose sur une inflammation chronique et un déséquilibre immuno-métabolique impliquant lipotoxicité, stress oxydatif et altération des mécanismes de survie cellulaire.

La protéine FAT10, de type ubiquitine-like, apparaît comme un régulateur clé potentiel, impliqué dans la dégradation protéique, le métabolisme énergétique et la sénescence, mais son rôle dans l'hépatocyte au cours de la MASH reste mal élucidé. Induite par les cytokines pro-inflammatoires telles que TNF α et IFN γ , FAT10 est également surexprimée dans la majorité des carcinomes hépatocellulaires, suggérant un rôle dans la tumorigenèse et la résistance à l'apoptose. Toutefois, ses fonctions semblent dépendre du contexte, avec des effets pro- ou anti-apoptotiques rapportés.

Dans ce contexte, ce projet vise à caractériser les voies moléculaires modulées par FAT10 dans des hépatocytes soumis à un stress métabolique mimant la MASH, dans des modèles cellulaires in vitro et ex vivo.

Les analyses cibleront l'apoptose, l'autophagie, les lésions de l'ADN, le stress du réticulum endoplasmique et le stress oxydatif, afin de mieux comprendre le rôle de FAT10 dans la progression de la maladie et la carcinogénèse hépatique.

Sujet: Recherche de nouveaux biomarqueurs des complications du diabète et du vieillissement dans les ongles, par chromatographie liquide couplée à différents détecteurs

Tuteurs: **Frédéric TESSIER / Michael HOWSAM**. U1352 Bioprev. Tel: 0320623561 - frederic.tessier@univ-lille.fr

À l'échelle mondiale, la prévalence du diabète ne cesse de croître et pourrait dépasser 10 % de la population d'ici 2040. Outre le suivi régulier de la glycémie, il est recommandé aux patients diabétiques de réaliser des examens annuels afin de dépister précocement les complications associées. Cependant, l'analyse de l'hémoglobine glyquée, pourtant recommandée trois fois par an, n'est effectuée que chez moins de la moitié des patients. Les modifications post-traductionnelles non enzymatiques des protéines constituent des biomarqueurs prometteurs pour l'identification précoce des complications liées au diabète, mais également au vieillissement. Plusieurs études ont montré que certains produits d'oxydation des acides aminés ainsi que des produits de glycation sont associés à un risque accru de maladies microvasculaires et de complications diabétiques. Des méthodes analytiques récemment développées au laboratoire permettent déjà de quantifier plusieurs produits de glycation dans les ongles humains par chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem (HPLC-MS/MS) ou à un détecteur de fluorescence (HPLC-Fluo). Dans ce contexte, ce projet de Master 2 vise à explorer de nouveaux biomarqueurs dans les ongles de sujets sains et diabétiques. Dans un premier temps, l'étudiant(e) réalisera une étude bibliographique portant sur les biomarqueurs potentiellement détectables dans des matrices extracellulaires, en particulier la kératine. Cette étape sera suivie d'une phase expérimentale consacrée à l'identification et à la sélection des biomarqueurs les plus pertinents dans des échantillons d'ongles. Pour mener à bien ce travail, l'étudiant(e) disposera de deux systèmes HPLC déjà validés pour l'analyse de certains produits de glycation (voir publications associées). L'objectif principal sera de démontrer la présence de nouveaux biomarqueurs dans les coupures d'ongles et d'évaluer les différences de concentration entre des échantillons provenant d'une échantillothèque de sujets sains et diabétiques. À terme, ce projet a pour ambition de conduire à la publication d'un article scientifique portant sur l'identification de nouvelles modifications post-traductionnelles des protéines dans les ongles humains.

Sujet: Rôle du transporteur X dans la signalisation croisée entre microbiote et cellules β pancréatiques associée au défaut de sécrétion d'insuline au cours du diabète de type 2

Tuteur : **Jean-Sébastien ANNICOTTE** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - rue du Professeur Calmette – Tel. +33 (0)3 20 87 72 15 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr

Le diabète de type 2 (DT2) est une pathologie chronique qui se caractérise par une résistance à l'insuline des tissus périphériques et une perte progressive de fonction des cellules bêta pancréatiques entraînant une hyperglycémie. De nombreuses données ont démontré le rôle clé joué par des acteurs du cycle cellulaire dans la résistance à l'insuline et la perte de fonction des cellules bêta pancréatiques, notamment en condition d'obésité. Nos données d'analyse du transcriptome sur îlots pancréatiques issus de souris génétiquement modifiées, mais également en noyaux uniques, ont montré une modulation de l'expression d'un transporteur de métabolites issu du microbiote. Nous proposons, dans ce projet, d'étudier l'axe intestin-microbiote-cellules bêta pancréatiques au travers de la contribution spécifique de ce récepteur membranaire dans la perte de sécrétion d'insuline. Le but de ce projet recherche de master 2 sera d'étudier les mécanismes moléculaires impliqués dans la plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies *in vitro* et *in vivo* basées notamment sur l'utilisation de modèles de cellules β pancréatiques de rongeurs et humaines et de souris génétiquement modifiées. Nous espérons ainsi, au travers de ce projet, identifier de nouvelles cibles afin de développer des stratégies thérapeutiques potentielles dans le traitement de l'obésité et du DT2.

Sujet: Etude de la reprogrammation épitranscriptomique des cellules β pancréatiques par une approche d'inactivation génique ou d'inhibition pharmacologique.

Tuteurs : **Jean-Sébastien ANNICOTTE / Florian JUSZCZAK** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - rue du Professeur Calmette – Tel. +33 (0)3 20 87 72 15 – jean-sebastien.annicotte@inserm.fr / florian.juszczak@pasteur-lille.fr

Les cellules β pancréatiques, considérées comme le capteur des niveaux de glucose circulants, contrôlent la sécrétion d'insuline par un processus finement régulé. Des dysfonctionnements de ce type cellulaire, associés à une diminution du nombre des cellules β , sont à l'origine de pathologies métaboliques comme le diabète de type 2. Des études récentes ont montré une plasticité de ces cellules entraînant une perte de leur fonction associée au développement du diabète de type 2. Nos résultats semblent démontrer que des modifications réversibles de l'ARN, appelées épitranscriptome, associées à des modifications de l'activité d'enzymes modifiant la biochimie des ARNs, pourraient jouer un rôle clé dans cette reprogrammation cellulaire. Le but de ce projet recherche de master 2 sera d'étudier les mécanismes épitranscriptomiques impliqués dans la plasticité des cellules β pancréatiques en utilisant des stratégies in vitro et in vivo basées notamment sur l'utilisation d'inhibiteurs pharmacologiques ou de modèles animaux génétiquement modifiés d'enzymes impliquées dans les modifications de l'ARN. Ces données permettront de mieux comprendre les mécanismes de dysfonctionnement des cellules β au cours du développement du diabète et proposer la reprogrammation de l'épitranscriptome comme une nouvelle piste pour l'étude des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le diabète de type 2.

Sujet: Rôle des vésicules extra-cellulaires dans la communication inter-organe entre cœur et tissu adipeux au cours de l'obésité.

Tutrice: **Annie TURKIEH** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - 1 rue du Professeur Calmette - Tel. +33 (0)3 20 87 73 62 – annie.turkieh@univ-lille.fr

L'insuffisance cardiaque (IC), qui se définit comme l'incapacité du cœur à fournir l'énergie nécessaire au corps au repos, reste un enjeu majeur de santé publique et est associée à une mortalité et une morbidité importantes. Malgré les progrès réalisés dans le domaine de la cardiologie, le nombre de patients atteints d'IC continue d'augmenter en raison notamment du vieillissement de la population et de la prévalence croissante des facteurs de risque comme l'obésité ou le diabète de type 2 (DT2), souvent associée à une hypertrophie du ventricule gauche (VG) et une dysfonction diastolique, qui peut conduire au développement de l'IC. Plusieurs études montrent que l'accumulation et le dysfonctionnement du tissu adipeux (TA) blanc, plus spécifiquement viscéral, sont étroitement liés à un profil métabolique défavorable, à l'inflammation et aux maladies cardiovasculaires chez les sujets obèses.

Comprendre la communication entre le TA et le cœur permettra de mieux comprendre son rôle dans les pathologies cardiaques liées au syndrome métabolique. L'impact du sécrétome du TA dans le développement des maladies cardiovasculaires fait l'objet de nombreuses recherches via le rôle joué par les adipokines, hormones sécrétées par le TA. Dans ce projet, nous proposons d'étudier le rôle des vésicules extracellulaires (VEs) issues du TA sur les fonctions cardiaques. A l'aide de modèles cellulaires pertinents (lignées cellulaires, hiPSC), nous identifierons les VEs sécrétées en conditions obésogènes et étudierons leur impact fonctionnel sur les cardiomyocytes (activité mitochondriale, battements) ainsi que sur le remodelage et la plasticité cellulaire (qPCR/WB/IF). Ces résultats devraient ouvrir de nouvelles pistes sur la communication inter-organes entre le tissu adipeux et le cœur au cours de l'obésité.

Sujet : Evaluation des dysfonctions mitochondriales induites par le diabète de type 2 dans des cardiomyocytes issus de cellules souches pluripotentes induites humaines.

Tutrice: **Annie TURKIEH** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille - Institut Pasteur de Lille - 1 rue du Professeur Calmette - Tel. +33 (0)3 20 87 73 62 – annie.turkieh@univ-lille.fr

Le diabète de type 2 constitue un enjeu majeur de santé publique et s'accompagne d'un risque accru d'insuffisance cardiaque. Au niveau du myocarde, la glucolipotoxicité induit une reprogrammation métabolique vers la β -oxydation lipidique, ce qui entraîne une surcharge de la chaîne respiratoire mitochondriale et une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène. Ce stress oxydant altère l'intégrité mitochondriale, diminue la production d'ATP et contribue à la dysfonction contractile des cardiomyocytes. Le maintien de l'homéostasie mitochondriale repose notamment sur la mitophagie, dont l'altération dans le DT2 favorise l'accumulation d'organites dysfonctionnels.

Ce projet explore un mécanisme compensatoire émergent: l'élimination extracellulaire de mitochondries altérées par des vésicules extracellulaires lorsque la mitophagie est défaillante. À l'aide d'un modèle humain de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites (hiPSC-CMs), il vise à décrypter les liens entre le stress métabolique, la dysfonction mitochondriale et l'altération fonctionnelle cardiaque.

Sujet: Rôle des œstrogènes dans la modulation de MC4R et MRAP2 dans les cellules bêta pancréatiques: impact sur la fonction endocrine et les maladies métaboliques

Tutrice : **Morgane BARON** – INSERM UMR1167 RID-AGE – Université de Lille – Institut Pasteur de Lille – rue du Professeur Calmette – Tel. +33 (0)3 20 87 73 62 – morgane.baron@univ-lille.fr

L'obésité est un facteur majeur de risque pour le développement du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires. Ces complications impliquent à la fois un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques, responsables de la sécrétion d'insuline, et une activation des macrophages, acteurs clés de l'inflammation chronique.

Les œstrogènes exercent des effets protecteurs dans ces deux types cellulaires, mais les mécanismes impliqués restent encore mal compris. Parmi les pistes émergentes, la voie de signalisation MC4R/MRAP2, bien connue pour son rôle central dans le contrôle de l'appétit et du métabolisme au niveau cérébral, pourrait aussi jouer un rôle localement dans les tissus périphériques, notamment les macrophages et les cellules bêta. Des études indépendantes ont montré que MRAP2 pouvait être impliqué dans la sécrétion d'insuline sans que le rôle de MC4R n'ait été mis en évidence. Par contre, le rôle de MRAP2 dans les macrophages n'a pour le moment pas du tout été investigué.

Ce projet vise à explorer l'effet des œstrogènes sur l'expression et la fonction de MC4R et MRAP2 dans ces deux types cellulaires, et à évaluer leur implication dans les complications métaboliques et inflammatoires liées à l'obésité.

Oncologie fondamentale et clinique

Sujet: Les rôles de l'innervation dans la progression des cancers de la prostate.

Tutrice: **Charlotte DUBOIS**. Laboratoire PRISM U-1192 (Proteomics, Inflammatory Response & Mass Spectrometry). Campus Cité scientifique, Villeneuve d'ascq. charlotte.dubois@inserm.fr

Avec près de 10 millions de décès en 2020 (source OMS), le cancer est toujours un problème de santé publique majeur. Les enjeux actuels concernent notamment les métastases et les résistances aux traitements. Le rôle du microenvironnement tumoral et plus particulièrement de la composante nerveuse est également étudié comme mécanisme participant à la résistance aux traitements et au processus de métastase. En effet, la présence de fibres nerveuses ayant infiltré le microenvironnement tumoral est un paramètre déterminant pour l'agressivité des cancers. Ces fibres ont pénétré ce microenvironnement notamment sous l'effet des facteurs de croissance libérés par les cellules cancéreuses. Elles proviennent de la croissance des axones adrénrgiques et cholinergiques du système nerveux autonome qui préexistent dans le tissu sain. Alors que les fibres adrénrgiques contrôlent l'initiation tumorale, les fibres cholinergiques régulent quant à elles la dissémination des cellules cancéreuses, notamment dans le cancer de la prostate (PCa). Plusieurs études ont démontré l'effet anti-tumoral puissant de la dénervation dans des modèles de souris de cancers de la prostate, de l'estomac et du sein. Ces études montrent que les nerfs participent activement à la progression tumorale via la libération notamment de facteurs de croissance neurotrophiques. Ces facteurs peuvent influencer tous les types de cellules présents dans le microenvironnement tumoral en conduisant divers processus cellulaires tels que la prolifération, la résistance à l'apoptose, l'inflammation ou encore l'angiogenèse. Cependant, nous ne comprenons pas encore pleinement comment les nerfs et les cellules cancéreuses communiquent, ni comment cette interaction affecte la progression du cancer. Dans ce contexte, les missions de ce stage sont (1) de sélectionner des tumeurs prostatiques (analyses des dossiers médicaux donc uniquement un étudiant en médecine pourra réaliser ce stage) au sein de la tumorothèque du GHICL sous la direction du Pr Pierre Gosset, qui assurera la formation pratique à l'analyse des lames de patients. (2) Ensuite les tumeurs seront analysées par MALDI-MS et micro-protéomique pour réaliser une cartographie de l'interphase nerfs/cellules cancéreuses en fonction des différentes classes de patients (grade de la tumeur, type de traitement reçu). Cette partie du travail sera réalisé au sein du laboratoire PRISM. Il s'agit d'un projet innovant, associant recherche clinique et fondamentale qui permettra de répondre aux enjeux actuels en cancérologie.

Sujet: Modélisation du Syndrome de Diamond-Blackfan chez le poisson zèbre pour une prise en charge personnalisée des patients porteurs de variants dans le gène RPL17

Tuteur: **Pierre-Olivier ANGRAND**. Equipe Plasticité cellulaire, Persistance et Métastase, CRCLille, Institut ONCOLille, Univ. Lille, Inserm U1366, CHU Lille, CNRS UMR9020 – pierre-olivier.angrand@univ-lille.fr

Le syndrome de Diamond-Blackfan (SDB) est une pathologie congénitale rare caractérisée par une anémie, diverses malformations et une prédisposition accrue au cancer. Plus d'une vingtaine de gènes sont connus pour être impliqués dans le SDB. Récemment, l'équipe RADEME (ULR7364, Univ. Lille, CHU Lille) a identifié chez une famille de patients porteurs du SDB un nouveau variant dans le gène RPL17 qui code pour une protéine de la grande sous-unité du ribosome. Le sujet de stage propose de caractériser des lignées de poissons zèbres générées par le système CRISPR/Cas9 et portant des mutations dans le gène rpl17, avec deux objectifs principaux. Le premier est l'obtention de modèles du SDB pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la pathologie. Le second objectif est le développement d'un test fonctionnel pour étudier la pathogénicité de nouveaux variants identifiés en clinique chez les patients porteurs de mutations dans RPL17.

Sujet: Etude des mécanismes d'action d'un nouveau composé organométallique sur la prolifération cellulaire.

Tuteur: **Alain MARTORIATI**, UGSF-UMR 8576, équipe Régulation du développement précoce, Cité scientifique, Bat SN3, 3ème étage, Villeneuve d'Ascq. Tel: 0320336020 ; alain.martoriati@univ-lille.fr

Des dommages à l'ADN entraînent un arrêt du cycle cellulaire associé à des processus de réparation ou de mort cellulaire si les atteintes sont irréversibles. Dans cette optique, certaines stratégies anti-cancéreuses consistent à casser l'ADN des cellules afin d'induire leur mort. C'est le cas des molécules inhibitrices des topoisomérases qui font l'objet de très nombreuses études. Parmi ces inhibiteurs, de nouveaux composés organométalliques (à IC50 très faible), de type indénoisoquinoline, sont étudiés depuis une dizaine d'année dans notre équipe. Nous avons montré que l'un de ces composés cuivrés (WN197) provoque un arrêt de la prolifération en phase G2 du cycle cellulaire sur de nombreuses lignées d'adénocarcinomes (sein, utérus, colon). Une thèse a permis de préciser les mécanismes moléculaires impliqués ainsi que le type de mort cellulaire induit. Récemment, ce composé a été testé sur des cellules cancéreuses de poumon (A427 et NCI-H23) qui ont montré une sensibilité identique. Préciser le mode d'action de WN197 sur ces lignées sera l'objet de ce stage de Master 2. Le candidat(e) retenu(e) confirmera par immunofluorescence que le composé induit aussi des cassures dans l'ADN sur ces lignées. Parallèlement, il précisera le type d'arrêt des cellules dans le cycle par des expériences de cytométrie en flux et de western blot. Le candidat analysera l'activité des kinases et phosphatases Erk2, Cdc25, Cdk1, régulatrices du cycle, en évaluant la quantité et l'état de phosphorylation et de glycosylation de ces effecteurs. Une analyse plus spécifique de l'état de O-GlcNAcylation des topoisomérases sera regardée puisqu'elle peut réguler l'activité de ces enzymes et ainsi influencer l'effet des inhibiteurs. Le type de mort cellulaire sera déterminé par l'analyse de différents marqueurs (caspase 3 clivée, PARP, p53, Beclin, p62). Ces études permettront de déterminer le mécanisme spécifique de notre molécule sur les lignées de cancer pulmonaire non à petites cellules dans la perspective de l'élaboration d'une pharmacologie plus ciblée. En parallèle, des tests de WN197 sur des organoïdes de poumon sont également envisagés. Il s'agira d'évaluer l'efficacité de la molécule en système complexe plus proche d'une tumeur in vivo.

Sujet: Effets de l'immunothérapie combinée à la radiothérapie sur la barrière vasculaire en modèles de vaisseaux sanguins-sur-puce.

Tuteur: **Fabrice SONCIN**. CRCLille, Univ. Lille, U1366 Inserm, CHU Lille, UMR 9020 CNRS, Institut Pasteur Lille, Equipe: PERTIM Lab - Tel: 03 20 96 52 20 - fabrice.soncin@inserm.fr

Les immunothérapies utilisées en combinaison avec la radiothérapie pour traiter les patients atteints de cancers affectent notamment les vaisseaux sanguins. Ce projet vise à utiliser des modèles de vaisseaux sanguins-sur-puce (VoC) multicellulaires et reconstitués en 3D pour étudier les effets spécifiques de ces traitements simples et combinés sur l'intégrité de la barrière vasculaire, sa perméabilité, son activation immune, ainsi que les marqueurs de stress circulants au sein des vaisseaux.

Le projet exploite un modèle de VoC multicellulaire déjà établi dans l'équipe afin:

- 1) d'étudier l'influence d'une immunothérapie ciblant PD-L1 combinée ou non à la radiothérapie sur les fonctions de la barrière vasculaire,
- 2) d'identifier et étudier l'expression de marqueurs de stress de l'endothélium et doser ces marqueurs dans les VoC traités par ces thérapies simples et combinées.

A plus long terme, des modèles plus proches des patients pourront être établis par l'isolement à la fois des cellules vasculaires et des cellules cancéreuses à partir de biopsies fraîches et l'établissement dans ces dispositifs pour raffiner les traitements personnalisés.

Sujet : Ciblage des domaines AMOP, NIDO et vWF de la mucine MUC4 dans l'adénocarcinome pancréatique métastatique en relation avec l'évasion immunitaire

Tutrice : **Isabelle VAN SEUNINGEN**. Laboratoire CRCLille, Equipe PancResT, Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Université Picardie Jules Verne, CNRS, U1366-UMR9020, CRCLille, Centre de Recherches en Cancérologie de Lille, Tél : 0631529030 - isabelle.vanseuningen@inserm.fr

Le cancer du pancréas est une pathologie létale en constante progression en France et associée à un pronostic très sombre (survie à 5 ans de 11%). La région Hauts de France est particulièrement touchée par ce cancer, avec une mortalité parmi les plus importantes de France. Ces chiffres inquiétants s'expliquent par un diagnostic tardif, le plus souvent à des stades métastatiques, ainsi qu'une absence de thérapies efficaces. A l'origine de ces métastases se trouvent les cellules tumorales circulantes (CTC), qui persistent dans la circulation et échappent au système immunitaire pour envahir des organes distants. Dans le cancer du sein, l'implication de MUC4 dans la survie des CTC et l'échappement au système immunitaire grâce aux plaquettes a été décrit, sans pour autant expliquer l'origine moléculaire de cet échappement. Sur la base de nos travaux et connaissances, nous émettons l'hypothèse de l'implication des domaines AMOP, NIDO et vWF de MUC4, tous impliqués dans les interactions cellule-matrice et cellule-cellule. Ainsi, dans ce projet de Master 2, nous souhaitons montrer que la mucine MUC4 participe à la cascade métastatique en étant impliquée dans l'évasion du système immunitaire et la survie des cellules tumorales circulantes. En effet, nos résultats préliminaires montrent que la présence de MUC4 augmente l'agrégation plaquettaire, nécessaire à l'évasion immunitaire. Nous souhaitons explorer le rôle des domaines protéiques AMOP, NIDO et vWF de MUC4 afin d'expliquer ces phénomènes. Ces données devraient renforcer l'intérêt thérapeutique du ciblage de MUC4 dans le cancer pancréatique immunosuppresseur. A terme, ces travaux permettront de proposer de nouvelles molécules ou de nouvelles combinaisons thérapeutiques pour mieux traiter le cancer du pancréas et améliorer la prise en charge des patients.

Sujet : Potentiel thérapeutique d'un ciblage des granules de stress dans le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome.

Tuteurs : **Cyril SOBOLEWSKI/Noémie LEGRAND**, U1286, INFINITE - +33 3 20 62 68 62 - cyril.sobolewski@univ-lille.fr / noemie.legrand@univ-lille.fr

La capacité à survivre à un environnement hostile (e.g., hypoxie, stress oxydant) est une caractéristique majeure des cellules cancéreuses, associée à l'échec de nombreuses stratégies thérapeutiques mais aussi à l'agressivité tumorale et à leur récurrence. Cette capacité d'adaptation est en partie liée à une régulation génique post-transcriptionnelle particulière, mettant en jeu des protéines régulatrices de l'ARNm (e.g., TIA1, G3BP1, UBAP2L), qui séquestrent leurs ARNm cibles dans des compartiments cellulaires appelés « Granules de Stress » (GS) et qui protègent ces derniers de la dégradation tout en inhibant leur traduction. Dans plusieurs cancers, ce mécanisme est associé à la surexpression d'oncogènes mais aussi la séquestration de facteurs pro-apoptotiques, conférant ainsi un mécanisme de survie efficace aux cellules cancéreuses. Le rôle des GS dans les cancers hépatiques (carcinome hépatocellulaire, CHC et cholangiocarcinome intrahépatique, ICC) est actuellement peu connu mais nos travaux précédents et nos résultats préliminaires suggèrent que l'altération des protéines associées à la formation des GS contribue aussi au développement de ces cancers et pourrait également jouer un rôle dans la résistance au sorafénib. Dans ce projet, notre objectif est de caractériser le rôle des GS dans CHC et l'ICC, mais aussi d'évaluer le potentiel thérapeutique de leur ciblage et leur valeur diagnostique. L'expression des régulateurs clés de l'assemblage des GS sera évaluée dans des échantillons de patients atteints de CHC, ICC, ainsi que des modèles murins de cancers hépatiques et des cellules hépatiques cancéreuses soumises à différents types de stress (e.g., hypoxie, sorafénib). Les fonctions des GS dans les processus associés à la carcinogenèse hépatique, seront étudiées in vitro mais aussi dans des modèles ex vivo de CHC. Les cibles des GS impliquées dans la carcinogenèse hépatique seront identifiées par des approches d'immunoprécipitation des protéines associées. Ce projet permettra de révéler de nouveaux mécanismes impliqués dans la carcinogenèse hépatique et aura également des retombées pour d'autres types de cancers dont la mortalité est très élevée. Cette thématique peu étudiée contribuera au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et permettra d'évaluer la pertinence de ces GS en tant que biomarqueurs pour la médecine de précision.

Immunité, Inflammation et Infection

Sujet: **Etude des mécanismes de toxicité pulmonaire in vitro de PFAS et identification de biomarqueurs d'intérêt**

Tutrice: **Anne PLATEL**, ULR 4483-IMPECS - anne.platel@pasteur-lille.fr - 03-20-87-79-01

Les substances per- et polyfluoroalkylées (PFAS) constituent une large famille de composés chimiques persistants largement utilisés dans différents procédés industriels et produits de consommation. Leur forte persistance environnementale et leur présence croissante dans différents compartiments de l'environnement soulèvent des préoccupations quant à leurs effets potentiels sur la santé humaine, notamment par voie respiratoire.

Dans ce contexte, l'objectif de notre projet est d'améliorer les connaissances sur les effets potentiels sur la santé respiratoire de certains PFAS susceptibles d'être présents dans l'air sous forme de particules ou d'aérosols. Les travaux portent sur l'étude des effets de ces composés sur des cellules épithéliales bronchiques humaines différenciées. Ils visent à explorer différents mécanismes de toxicité cellulaire et moléculaire (cytotoxicité, stress oxydatif, inflammation, génotoxicité, épigénétique, apoptose, perturbations des processus cellulaires, analyses omiques) afin d'identifier des biomarqueurs d'effet et/ou d'exposition.

Ces travaux s'inscrivent dans une démarche de recherche en toxicologie environnementale visant à mieux caractériser les effets biologiques des PFAS et à contribuer à l'amélioration des connaissances scientifiques nécessaires à l'évaluation des risques liés à l'exposition par inhalation.

Sujet: **Étude des mécanismes de rétrocontrôle de l'interleukine 13 dans la dermatite atopique: rôle de l'IL-13R α 2.**

Tuteurs: **Delphine STAUMONT-SALLÉ / Bertrand MERESSE**. Laboratoire INFINITE, INSERM U1286, Faculté de Médecine, Pôle recherche, 4e étage Centre, Place Verdun, Lille. Tel. 0320444191 - Delphine.SALLE@chu-lille.fr - bertrand.meresse@inserm.fr

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique cutanée caractérisée par une surproduction de cytokines de type 2, en particulier l'IL-13. Le rôle de cette cytokine est bien connu dans la DA, elle est d'ailleurs la cible de biothérapies. Il existe deux types de récepteurs pour l'IL-13, IL-13R α 1, le récepteur activateur partagé avec le récepteur de l'IL-4, et IL-13R α 2 dont le rôle demeure partiellement élucidé. L'IL-13R α 2 pourrait exercer un rôle de rétrocontrôle physiologique de la réponse à l'IL-13, ce mécanisme pourrait être défectueux dans la DA. Il pourrait ainsi contribuer à sa physiopathologie et constituer une cible thérapeutique d'intérêt. Notre objectif principal est de mieux comprendre l'impact du récepteur IL-13R α 2 sur la régulation du signal cellulaire en réponse à l'IL-13. Dans ce travail de Master2, nous analyserons les conséquences de l'inhibition du récepteur IL-13R α 2 sur la voie IL-13/STAT6 dans des lignées de kératinocytes.

Dans un premier temps, l'induction de la production d'IL-13R α 2 en réponse à l'IL-13 sera étudiée dans deux lignées de kératinocytes HaCaT (lignée tumorale) et HEKa (lignée primaire). L'expression du gène de l'IL-13R α 2 sera quantifiée par RT-qPCR et la présence de la protéine par western-blot et immunofluorescence. L'inhibition de l'IL-13R α 2 sera ensuite réalisée dans les kératinocytes HaCaT, à l'aide de 3 siRNA différents ciblant IL-13R α 2, que nous comparerons entre eux. L'efficacité de l'inhibition sera vérifiée par RT-qPCR et western-blot. Enfin, l'impact fonctionnel de cette inhibition sera évalué par comparaison de la phosphorylation de STAT6 et par l'expression de gènes cibles de l'IL-13 (CCL26, HSD3B1).

Nous anticipons que l'IL-13 induit l'expression du récepteur IL-13R α 2 à la surface des kératinocytes. En condition d'inhibition de l'IL-13R α 2, une augmentation de l'activation de la voie IL-13/STAT6 et de l'expression des gènes cibles de l'IL-13 est attendue, suggérant un rôle de rétrocontrôle négatif exercé par IL-13R α 2 dans la régulation de l'inflammation de type 2.

Projet: Rôle de l'activation du complément mitochondrial dans la dysfonction rénale aiguë associée au sepsis (SA-AKI) et son évolution vers la maladie rénale chronique

Tutrice: **Viviane GNEMMI**, U1352 BioPrev Bien vieillir de l'inflaming à la prévention, Équipe Physiopathologie, Groupe Mitochondrie et Complément, Tél. +33 (0)3 20 62 69 68 - viviane.gnemmi@univ-lille.fr

La dysfonction rénale aiguë associée au sepsis (SA-AKI) est fréquente chez les patients gravement malades et fortement corrélée à la mortalité. Après l'agression initiale, des mécanismes de réparation mal adaptatifs peuvent conduire à une maladie rénale chronique (MRC), dont les bases moléculaires restent peu comprises. Des données récentes suggèrent que la dysfonction mitochondriale joue un rôle central dans la SA-AKI et que cette altération pourrait être modulée par l'activation du système du complément au niveau mitochondrial via les récepteurs C3aR et C5aR. Des travaux antérieurs ont montré la surexpression de ces récepteurs dans les reins de souris atteintes de SA-AKI.

Notre projet vise à déterminer si la dysfonction mitochondriale est induite par l'activation du complément via C3aR et C5aR mitochondriaux et si ces anomalies persistent à long terme (3 mois). Nous utilisons un modèle murin de sepsis induit par injection intrapéritonéale de matières fécales, associé à une réanimation initiale (antibiotiques, remplissage, analgésie). Pour évaluer la progression vers la MRC, nous disposons des échantillons tissulaires rénaux et plasmatiques 3 mois post-sepsis. Les analyses comprennent des examens morphologiques (immunofluorescence, ultrastructure) et quantitatives (respiration mitochondriale, spectrométrie, western blot) avec un focus particulier sur l'expression des C3aR/C5aR mitochondriaux et l'activation du complosome intracellulaire. Ce suivi à long terme permettra de mieux comprendre le devenir rénal après SA-AKI et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir la transition vers la MRC.

Title : 4BL cells : novel mediators of tissue damage in relapsing and progressive Multiple Sclerosis

Tutor : **Lennart MARS** – Lille Neuroscience & Cognition (UMR-S1172), Group Neuroinflammation and multiple sclerosis, 03.20.62.68.61 – Lennart.Mars@inserm.fr

The last decade has seen remarkable progress in the comprehension and clinical management of Multiple Sclerosis (MS). Undoubtedly an autoimmune disease, MS mobilises the full breath of the innate and adaptive immune response. The complexity of this chronic inflammatory disease goes beyond autoreactivity, implicating immune dysregulation caused by genetic predisposition, progressive immune-senescence and aging, and at the latest stages immune independent neurodegeneration.

We are working on a novel B cell subset that expands in the elderly (>65) and contributes to CD8 immune senescence. Our preliminary data suggests these B cells are augmented in MS patients and blunted by MS treatments. The pathogenic nature of inflammatory B cells, their cellular cross-talk and their pathogenicity are being studied in mouse models of MS.

A motivated M2R student will study the transcriptomic and secretory profile of these cells and address the environmental cues driving the differentiation of 4BL cells and their pathogenicity in animal models.

Projet: **Etude du rôle de la réponse immunitaire adaptative dans un modèle murin de colite.**

Tuteur: **Bertrand MERESSE**. INSERM U1286 – INFINITE, Université de Lille. Téléphone : +33 3 20 62 34 78 - bertrand.meresse@inserm.fr

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies fréquentes dont l'étiologie reste encore mal comprise. De nombreux travaux suggèrent que les MICI résultent d'une réponse anormale du système immunitaire dirigée contre le microbiote intestinal. Cette hypothèse repose notamment sur l'augmentation des anticorps (Ac) ciblant les bactéries commensales chez les patients, ce qui pourrait exacerber la réponse inflammatoire, à l'instar des autoanticorps dans les maladies auto-immunes. Toutefois, le rôle de cette réponse immunitaire adaptative demeure ambigu, car elle pourrait également protéger l'organisme en limitant la dissémination bactérienne à travers les lésions intestinales.

L'objectif du stage est donc de déterminer le rôle de la réponse immunitaire adaptative dans un modèle murin de colite, chez des souris dépourvues de mucine 2 (Muc2^{-/-}). Celui-ci sera évalué en comparant l'inflammation intestinale chez les souris Muc2^{-/-} et chez les souris Muc2^{-/-} Rag2^{-/-}, ces dernières étant dépourvues de lymphocytes T (LT) et de lymphocytes B (LB). Les souris Muc2^{-/-} Rag2^{-/-} seront également reconstituées avec des LB ou injectées avec des Ac afin de tester plus précisément l'impact de la réponse humorale sur la colite.

Ces travaux permettront ainsi de mieux comprendre le rôle de l'immunité adaptative dans la physiopathologie des MICI et pourraient ouvrir la voie à de nouvelles approches thérapeutiques ciblées.

Title: **Targeting Carbonyl Stress in Aging: Role of RAGE Antagonists**

Tutor: **Chantal FRADIN**, BioPrev: from inflammaging to prevention. 0320623486, chantal.fradin@univ-lille.fr

Aging is associated with the accumulation of carbonyl stress and the progressive formation of reactive carbonyl species and advanced glycation end products (AGEs), which contribute to cellular dysfunction and the development of age-related pathologies. RAGE (receptor for advanced glycation end products) is a multi-ligand receptor that plays a central role in mediating the deleterious effects of carbonyl stress by amplifying oxidative and cellular stress pathways. Targeting RAGE signalling with specific antagonists may therefore represent an effective anti-stress strategy to limit the impact of carbonyl stress on aging and preserve physiological functions. To test this hypothesis, new RAGE antagonists with improved affinity and inhibitory potential have been synthesised. The aim of the project is to evaluate the protective, anti-stress potential of these compounds in one of the major animal models in ageing biology, the nematode *Caenorhabditis elegans*. Several transgenic strains expressing human RAGE in different tissues (intestinal, neuronal and muscle) are available to assess whether RAGE antagonists can modulate the onset of ageing hallmarks and promote longevity. Endogenous and/or exogenous ligands such as AGEs and the S100A6 protein will be used to activate RAGE and induce carbonyl stress. A series of physiological assays (locomotion and motility measurements) and molecular analyses (muscle fibre integrity, stress responses and protein homeostasis) will be conducted to determine the impact of RAGE antagonists on stress resistance and ageing.

Sujet: **Effets de la contamination alimentaire par les microplastiques sur l'axe microbiote-intestin-foie**

Tutrice: **Mathilde BODY-MALAPEL** – INFINITE U1286 – Faculté de Médecine Pôle Recherche – 03 20 97 42 33 – mathilde.body@univ-lille.fr

Les microplastiques (MP) peuvent soit être fabriqués intentionnellement, soit provenir de la fragmentation de plastiques plus larges. Ils sont ubiquitaires (environnement, air, eaux). Ils ont été détectés dans l'eau, la nourriture, et plusieurs tissus humains comme le sang, le placenta, le foie, le côlon... Des études sur les souris ont montré que certains MP engendrent une dysbiose (un déséquilibre pathologique du microbiote intestinal), et entraînent des dommages sur les intestins et le foie, mais ces études sont réalisées à partir de MP modèles étudiés individuellement et ne reflétant qu'une partie de l'exposition humaine aux MP. Le projet consistera à étudier les effets sur l'axe microbiote-intestin-foie de mélanges de MP représentatifs de ceux contaminant la nourriture humaine. Des souris seront exposées à différents stades de la vie, incluant la fenêtre critique de la période périnatale, à une nourriture contaminée par des MP de façon subchronique puis les effets seront évalués sur l'axe microbiote-intestin-foie. Les paramètres inflammatoires et métaboliques seront analysés dans le foie. Les paramètres majeurs de l'homéostasie intestinale seront étudiés tels que la fonction barrière, la réponse immunitaire (immunophénotypage par cytométrie en flux, quantification des cytokines et chimiokines inflammatoires majeures, analyses histologiques et immunohistochimiques), et la dysbiose intestinale (séquençage 16S).

Ce projet permettra de mieux comprendre comment la contamination alimentaire par les MP peut affecter l'axe microbiote-intestin-foie.

Sujet: **Micro-rhéologie passive de mucus modifiés**

Tuteur: **Jean-Luc DESSEYN**. U1286/Infinite (CHU de Lille), Groupe Mucus - jean-luc.desseyn@inserm.fr

L'Unité Inserm U1286/Infinite, située sur le campus hospitalier et universitaire de Lille, recherche un(e) candidat(e) en Master 2 pour l'année Universitaire 2026-2027. Votre profil et intérêts sont à la frontière entre la biologie/biochimie et la biophysique/bioinformatique. Votre projet sera de déterminer par micro-rhéologie passive les propriétés de différents mucus obtenus principalement à partir de cultures primaires de cellules épithéliales. Ces études seront complétées par des études de déplacement de bactéries. Le sujet fait appel principalement à de la culture cellulaire et des analyses informatiques de déplacements de billes et bactéries fluorescentes. Le but est d'apporter la preuve de concept que des molécules d'intérêts disponibles modifient les propriétés de mucus altérés.

La personne recherchée est minutieuse, rigoureuse, passionnée par la Recherche et souhaitant s'engager pleinement dans un projet multidisciplinaire.

Information sur l'équipe : <https://lille-inflammation-research.org/en/projects/191-mucus-barrier>

Lettre de motivation et CV à [jean-luc.desseyn\[at\]inserm.fr](mailto:jean-luc.desseyn[at]inserm.fr)

Sujet : **Potentiel thérapeutique d'un ciblage des granules de stress dans le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome.**

Tuteurs : **Cyril SOBOLEWSKI/Noémie LEGRAND**, U1286, INFINITE - +33 3 20 62 68 62 - cyril.sobolewski@univ-lille.fr / noemie.legrand@univ-lille.fr

La capacité à survivre à un environnement hostile (e.g., hypoxie, stress oxydant) est une caractéristique majeure des cellules cancéreuses, associée à l'échec de nombreuses stratégies thérapeutiques mais aussi à l'agressivité tumorale et à leur récurrence. Cette capacité d'adaptation est en partie liée à une régulation génique post-transcriptionnelle particulière, mettant en jeu des protéines régulatrices de l'ARNm (e.g., TIA1, G3BP1, UBAP2L), qui séquestrent leurs ARNm cibles dans des compartiments cellulaires appelés « Granules de Stress » (GS) et qui protègent ces derniers de la dégradation tout en inhibant leur traduction. Dans plusieurs cancers, ce mécanisme est associé à la surexpression d'oncogènes mais aussi la séquestration de facteurs pro-apoptotiques, conférant ainsi un mécanisme de survie efficace aux cellules cancéreuses. Le rôle des GS dans les cancers hépatiques (carcinome hépatocellulaire, CHC et cholangiocarcinome intrahépatique, ICC) est actuellement peu connu mais nos travaux précédents et nos résultats préliminaires suggèrent que l'altération des protéines associées à la formation des GS contribue aussi au développement de ces cancers et pourrait également jouer un rôle dans la résistance au sorafénib. Dans ce projet, notre objectif est de caractériser le rôle des GS dans CHC et l'ICC, mais aussi d'évaluer le potentiel thérapeutique de leur ciblage et leur valeur diagnostique. L'expression des régulateurs clés de l'assemblage des GS sera évaluée dans des échantillons de patients atteints de CHC, ICC, ainsi que des modèles murins de cancers hépatiques et des cellules hépatiques cancéreuses soumises à différents types de stress (e.g., hypoxie, sorafénib). Les fonctions des GS dans les processus associés à la carcinogenèse hépatique, seront étudiées in vitro mais aussi dans des modèles ex vivo de CHC. Les cibles des GS impliquées dans la carcinogenèse hépatique seront identifiées par des approches d'immunoprécipitation des protéines associées. Ce projet permettra de révéler de nouveaux mécanismes impliqués dans la carcinogenèse hépatique et aura également des retombées pour d'autres types de cancers dont la mortalité est très élevée. Cette thématique peu étudiée contribuera au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et permettra d'évaluer la pertinence de ces GS en tant que biomarqueurs pour la médecine de précision.